

⑤

Int. Cl.:

C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤

Deutsche Kl.:

12 q, 27

30 h, 2/36

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 1 668 887

⑪

Aktenzeichen: P 16 68 887.2 (D 55584)

⑫

Anmeldetag: 15. März 1968

⑬

Offenlegungstag: 1. Juli 1971

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑤

Bezeichnung:

Calciumthioctat

⑥

Zusatz zu: —

⑦

Ausscheidung aus: —

⑧

Anmelder:

Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler,
6000 Frankfurt

Vertreter: —

⑨

Als Erfinder benannt.

Schindler, Herward, Dr., 6000 Frankfurt

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 3. 10. 1969

1668887

DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER

Frankfurt am Main, Weissfrauenstrasse 9

Calciumthioctat

Thioctsäure (1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure) ist eine biologisch aktive Substanz, die sowohl in oxydierter (S - S) als auch in reduzierter (SH - SH) Form im Kohlehydrat-Stoffwechsel als Kofaktor bei der oxydativen Decarboxylierung der α -Ketosauren wirksam ist und die Acetylierung des Coenzyms A katalysiert. Sie hat deshalb auch Eingang in die Therapie gefunden und sich bei der Behandlung von Leberkrankheiten ebenso bewährt wie als Antidot bei Knollenblätterpilzvergiftungen.

Der einzige Nachteil, der die Brauchbarkeit der Thioctsäure einschränkt, besteht darin, dass sie als licht- und oxydationsempfindliche Substanz unter den üblichen Lagerungsbedingungen nur begrenzt haltbar ist und sich schon bei normaler Raumtemperatur und in verstärktem Masse während der Lagerung bei erhöhten Temperaturen zersetzt.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass die Stabilität der Thioctsäure ganz erheblich gesteigert werden kann, wenn man die Thioctsäure in das Calciumsalz überführt.

Die Herstellung des Calciumsalzes erfolgt dadurch, dass man die Thioctsäure in einem mit Wasser mischbaren Alkohol, vorzugsweise Methanol, löst, durch Zugabe von Ammoniak, Aminen, beispielsweise Diäthanolamin oder einer anderen geeigneten anorganischen oder organischen Base zunächst in ein Salz überführt, das in einem Alkohol-Wasser-Gemisch leicht löslich ist und nach Zusatz von bekannten anorganischen oder organischen wässrigen Salzlösungen des Calciums das in Wasser schwerlösliche Calciumsalz ausfällt.

Bei dem ersten Schritt dieser Umsetzung, nämlich der Herstellung des in Alkohol/Wasser löslichen Salzes der Thioctsäure, ist darauf zu achten, dass niemals ein pH-Wert von 9,5 überschritten wird. Auch das thioctsaure Salz selbst muss einen pH-Wert aufweisen,

109827/1875

RAD ORIGINAL - 2 -

1668887

2

der unterhalb 9,5 liegt. Besonders günstig ist ein pH-Wert zwischen 8 und 9.

Die zugesetzte Calciumsalz-Lösung muss die Bedingung erfüllen, dass durch sie zu keinem Zeitpunkt der pH-Wert in einem Bereich verschoben wird, der unter 7 liegt.

Die Umsetzung wird in Gegenwart von Stickstoff und unter Lichtschutz vorgenommen. Zweckmässig arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0 bis +20°, vorzugsweise bei etwa +5°C.

Das Calciumsalz ist im Gegensatz zu der freien Thioctsäure nicht nur bei Zimmertemperatur und am Licht, sondern auch während der Lagerung bei erhöhten Temperaturen auffallend stabil. So übersteht es z.B. eine 14-tägige Lagerung bei +60°C in einer mit Glasstopfen verschlossenen Glasflasche völlig unverändert, während sich die unter gleichen Bedingungen gelagerte Thioctsäure zu 61% zersetzt.

Das Calciumsalz der Thioctsäure besitzt darüber hinaus eine geringere Geruchsintensität und ein besseres Fließvermögen als die freie Säure. Beispielsweise kann das Calciumsalz an Stelle von Thioctsäure in der Medizin verwendet werden und stellt daher sowohl in Handhabung als auch Anwendung gegenüber der freien Säure eine wesentliche Verbesserung dar.

Beispiel

Thioctsaures Calcium.

Die Herstellung wird in Gegenwart von Stickstoff und bei Rotlicht durchgeführt.

In 600 ml Methanol werden 82,5 g Thioctsäure gelöst. Die Lösung wird in einem Eisbad auf +5°C gekühlt und mit einer Mischung aus 42,5 g Diäthanolamin in 600 ml demineralisiertem Wasser versetzt. Danach wird unter fortgesetztem Rühren eine Lösung, die 36 g Calciumacetat in 600 ml demineralisiertem Wasser enthält, tropfenweise zugesetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit je einer Mischung aus Methanol/Wasser und Methanol/Aether gewaschen, bis zur Gewichtskonstanz bei 30°C und 20 Torr getrocknet und anschliessend gesiebt. Das Salz enthält 1 Mol Wasser.
Ausbeute: 72,5 g.

- 3 -

109827/1875

1668887

3

Patentansprüche

1. Calciumthioctat.
2. Verwendung von Calciumthioctat an Stelle der freien Thioctsäure.
3. Arzneimittel bzw. Arzneimittelmischungen, die Calciumthioctat enthalten.
4. Verfahren zur Herstellung von Calciumthioctat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Thioctsäure in einem mit Wasser mischbaren Alkohol löst, zunächst durch Zugabe einer Base in ein Salz überführt, das in einem Alkohol-Wasser-Gemisch leicht löslich ist und sodann nach Zusatz einer wässrigen Calciumsalzlösung das in Wasser schwer lösliche Calciumsalz ausfällt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen zwischen 0 und +20°C durchgeführt wird.

Dr.Stm/Pr
13.2.1968

109827/1875

ORIGINAL INSPECTED